

Flowcytometrische scores bij MDS: een meerwaarde zonder meerkost?

Critically Appraised Topic



Astrid Muyldermans
Dr. J. Emmerechts
30 mei 2017

- A. Clinical/Diagnostic scenario
- B. Questions
- C. Appraisal
- D. Discussie
- E. To do/Actions

- A. Clinical/Diagnostic scenario**
- B. Questions
- C. Appraisal
- D. Discussie
- E. To do/Actions

Definitie

- Perifere cytopenie(ën)
- Dysplasie ≥ 1 myeloïde cellijn
- Ineffectieve hematopoëse

Definitie

- Perifere cytopenie(ën)
- Dysplasie ≥ 1 myeloïde cellijn
- Ineffectieve hematopoëse

Diagnose

- Perifere cytopenie: sine qua non
- BM cytomorfologie
 - dysplasie
 - blasten $\uparrow$
 - ringsideroblasten $\uparrow$
- Cytogenetica
 - kenmerkende chromosomale afwijkingen

Definitie

- Perifere cytopenie(ën)
- Dysplasie ≥ 1 myeloïde cellijn
- Ineffectieve hematopoëse

Diagnose

- Perifere cytopenie: sine qua non
- BM cytomorfologie
 - dysplasie
 - blasten $\uparrow$
 - ringsideroblasten $\uparrow$
- Cytogenetica
 - kenmerkende chromosomale afwijkingen

-
- subjectieve beoordeling
 - cave! Onderscheid dysplasie bij niet-klonale oorzaken cytopenie

Bijkomende diagnostische hulpmiddelen

Bijkomende diagnostische hulpmiddelen

WHO 2008

- Histopathologie
- Moleculaire biologie (NGS)
- Flowcytometrie
 - CD34+ cellen
 - aberrant maturatiepatroon (minimale criteria NCCN, IWG, ELN)

Nadeel:

X standaardisatie (ELN, EuroFlow)

X interpretatie

X kostprijs

ELN 18 markers + backbone markers

EuroFlow 32 markers



RIZIV terugbetaling 18 markers

- scoresystemen

Bijkomende diagnostische hulpmiddelen

WHO 2008

- Histopathologie
- Moleculaire biologie (NGS)
- Flowcytometrie
 - CD34+ cellen
 - aberrant maturatiepatroon (minimale criteria NCCN, IWG, ELN)

Nadeel:

X standaardisatie (ELN, EuroFlow)

X interpretatie

X kostprijs

ELN 18 merkers + backbone merkers

EuroFlow 32 merkers



RIZIV terugbetaling 18 merkers

- scoresystemen

→ Evaluatie FC panels en scoresystemen (CAT S. Pauwels, 2010)

~~extra FC panels voor MDS~~

Bijkomende diagnostische hulpmiddelen

WHO 2008

- Histopathologie
- Moleculaire biologie (NGS)
- Flowcytometrie
 - CD34+ cellen
 - aberrant maturatiepatroon (minimale criteria NCCN, IWG, ELN)

Nadeel:

X standaardisatie (ELN, EuroFlow)

X interpretatie

X kostprijs

ELN 18 merkers + backbone merkers

EuroFlow 32 merkers



RIZIV terugbetaling 18 merkers

- scoresystemen

→ Evaluatie FC panels en scoresystemen (CAT S. Pauwels, 2010)

~~extra FC panels voor MDS~~

→ AZ Sint-Jan LST: informatie MDS?

Lymphoid Screening Tube (LST)

Fluorochroom	EuroFlow	AZ Sint-Jan
HV450	CD20	CD20
HV450	CD4	CD4
HV500	CD45	CD45
FITC	CD8	CD8
FITC	Lambda	Lambda
PE	Kappa	Kappa
PE	CD56	CD56
PerCP-Cy5.5	CD5	CD5
PerCP-Cy5.5	-	CD34
PE-Cy7	TCRγ/δ	-
PE-Cy7	CD19	CD19
APC	CD3	CD3
APC-H7	CD38	CD38

Lymphoid Screening Tube (LST)

Ogata-score

Fluorochroom	EuroFlow	AZ Sint-Jan
HV450	CD20	CD20
HV450	CD4	CD4
HV500	CD45	CD45
FITC	CD8	CD8
FITC	Lambda	Lambda
PE	Kappa	Kappa
PE	CD56	CD56
PerCP-Cy5.5	CD5	CD5
PerCP-Cy5.5	-	CD34
PE-Cy7	TCRγ/δ	-
PE-Cy7	CD19	CD19
APC	CD3	CD3
APC-H7	CD38	CD38

- A. Clinical/Diagnostic scenario
- B. Questions**
- C. Appraisal
- D. Discussie
- E. To do/Actions

B. Questions

- I. Kan de Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- II. Kan een extended Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- III. Kan een specifiek MDS panel voor flowcytometrie een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan? Wat is de meerkost?

- A. Clinical/Diagnostic scenario
- B. Questions
- C. Appraisal**
- D. Discussie
- E. To do/Actions

C. Appraisal

- I. Kan de Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- II. Kan een extended Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- III. Kan een specifiek MDS panel voor flowcytometrie een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan? Wat is de meerkost?

1. Patiënten

- Retrospectief (FCS-files)
- 01/01/2016 – 31/12/2016
- BM-stalen
- n=119

	Aantal (M/V)	Gemiddelde leeftijd (range)	Transfusie- afhankelijk	Afwijkend karyotype
I. MDS (n=32)				
Laag-risico (n= 22)				
SLD	4 (4/0)	70 (65-79)	2 (50%)	3 (75%)
MLD	13 (9/4)	72 (46-88)	10 (77%)	5 (38%)
RS-SLD	1 (1/0)	67	1 (100%)	0
RS-MLD	1 (0/1)	78	1 (100%)	0
5q-	3 (1/2)	79 (73-83)	1 (33%)	3 (100%)
Hoog-risico (n=10)				
EB-1	4 (1/3)	71 (49-85)	2 (67%)	2 (50%)
EB-2	6 (3/3)	68 (57-78)	6 (100%)	2 (40%)
2.AML-MDS (n=5)				
	5 (2/3)	70 (33-83)	4 (80%)	3 (75%)
3. CMML (n=6)				
	6 (4/2)	75 (71-81)	3 (50%)	2 (33%)
4. CONTROLE (n=76)				
Anemie bij chronische ziekte	5 (4/1)	56 (40-72)		
Renale anemie	8 (6/2)	69 (47-86)		
Leverpathologie	5 (3/2)	65 (53-71)		
Ijzerdeficiëntie	4 (3/1)	82 (79-85)		
Vitamine B ₁₂ /FZ deficiëntie	1 (1/0)	48		
Iatrogene anemie	2 (1/1)	63 (62-63)		
AIHA	1 (0/1)	58		
ITP	14 (5/9)	55 (13-83)		
Immuunpancytopenie	1 (1/0)	34		
Reactieve cytopenie (toxisch/infecties)	6 (5/1)	70 (45-94)		
Idiopathische cytopenie	21 (15/6)	59 (20-87)		
Cytopenie door beenmerginvasie	8 (4/4)	70 (46-82)		

2. Methode

Ogata-score

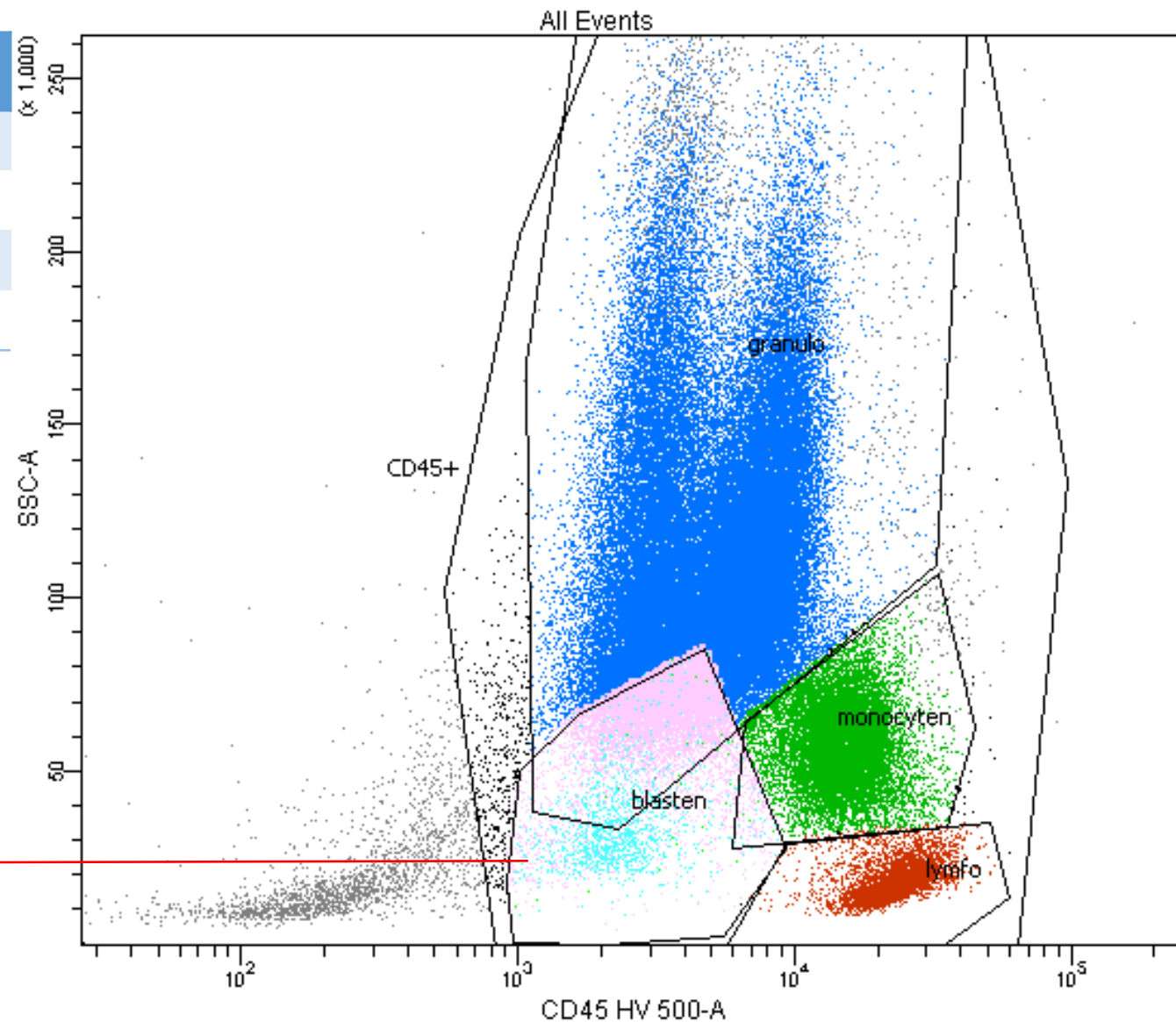
FC parameter	Cut-off	Score
1. Myeloblasten op alle CD45+ cellen (%)	≥ 2	1
2. Lymfoblasten op alle CD34+ cellen (%)	≤ 5	1
3. Ratio MFI lymfocyten over MFI myeloblasten op CD45	≤ 4 of ≥ 7.5	1
4. Ratio SSC granulocyten over SSC lymfocyten	≤ 6	1

Totaal $\geq 2/4 \rightarrow$ positief voor MDS

Ogata-score

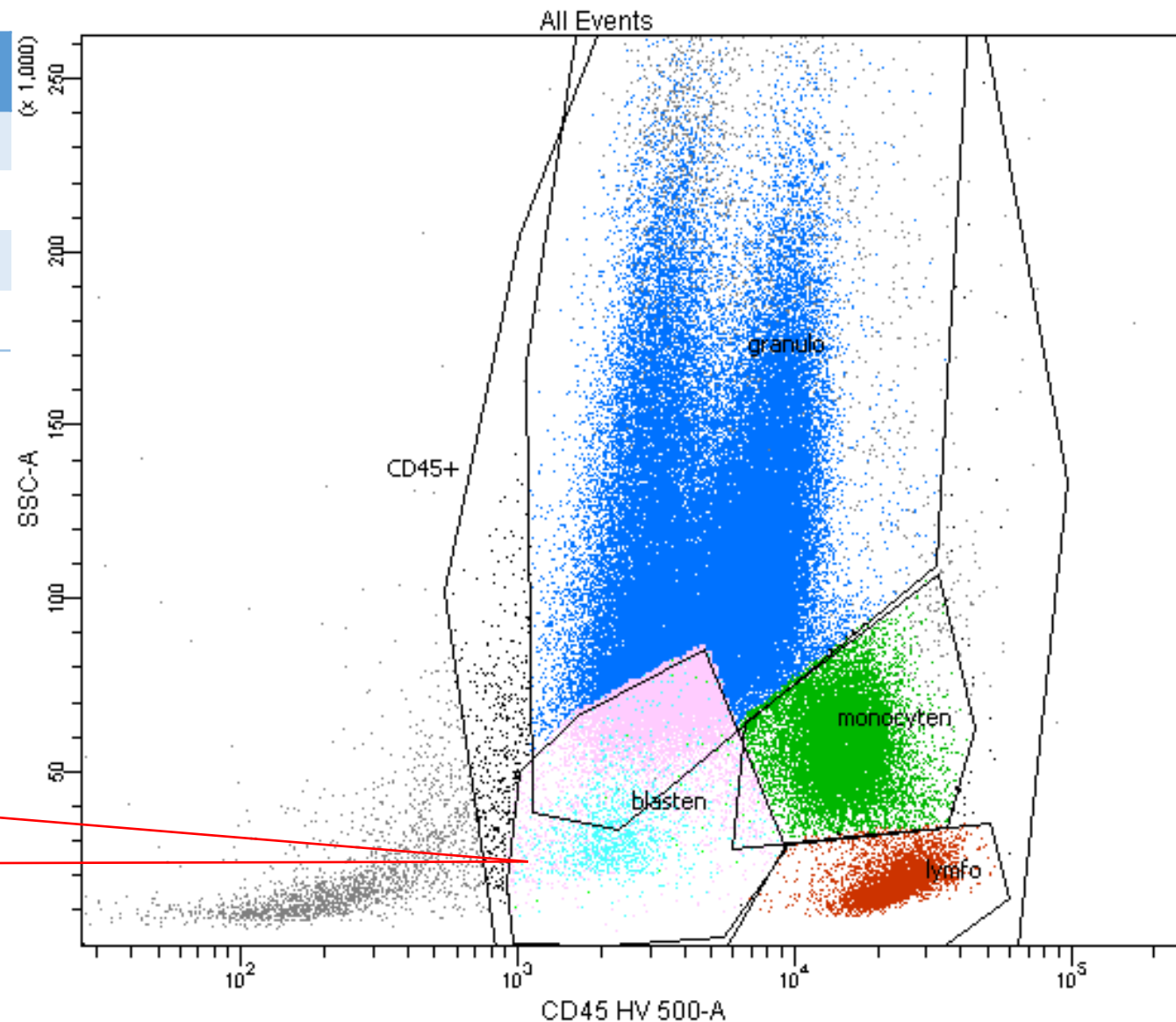
FC parameter	Cut-off	Score
1. Myeloblasten op alle CD45+ cellen (%)	≥ 2	1
2. Lymfoblasten op alle CD34+ cellen (%)	≤ 5	1
3. Ratio MFI lymfocyten over MFI myeloblasten op CD45	≤ 4 of ≥ 7.5	1
4. Ratio SSC granulocyten over SSC lymfocyten	≤ 6	1

CD34+CD19- mbl %



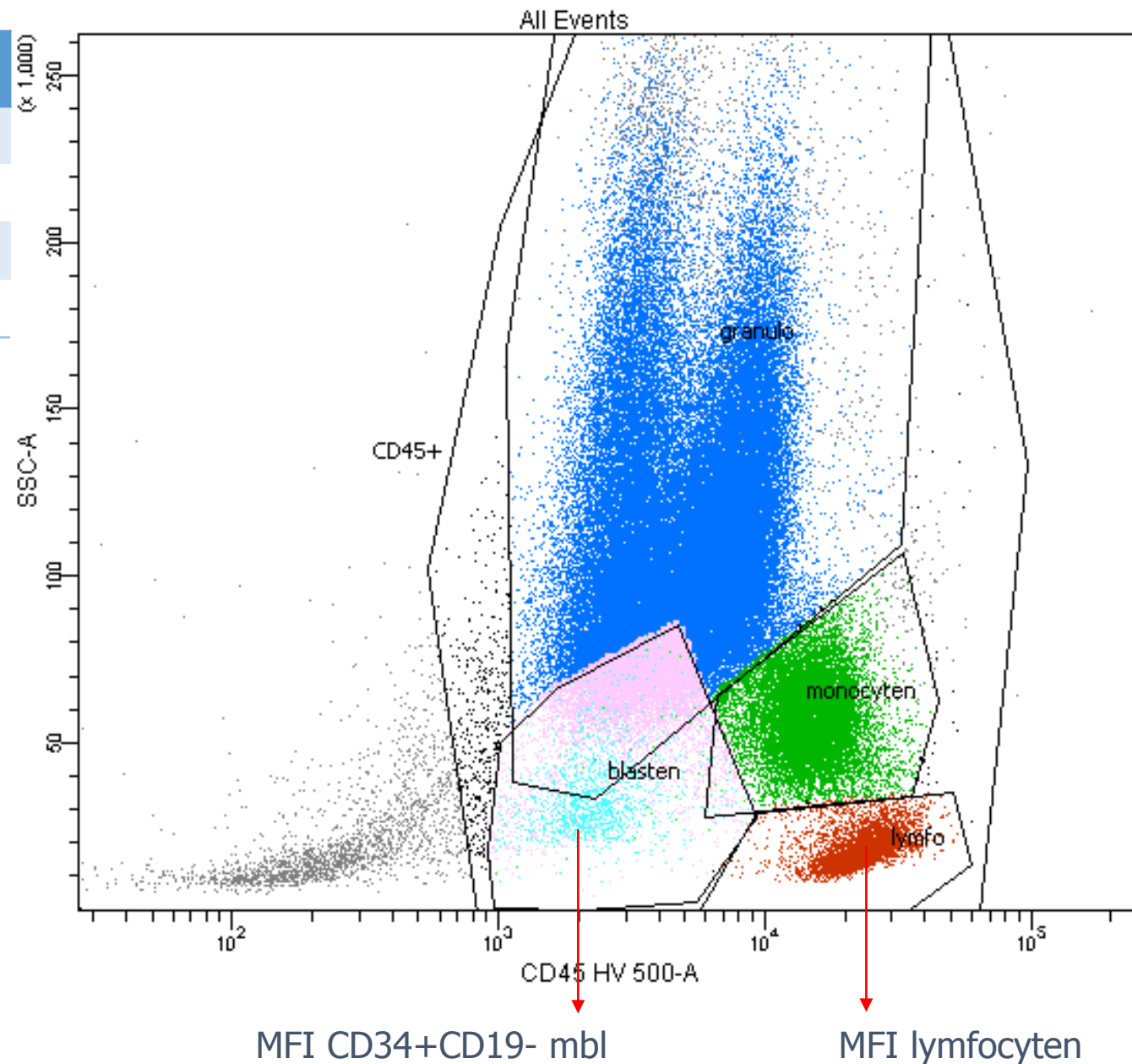
Ogata-score

FC parameter	Cut-off	Score
1. Myeloblasten op alle CD45+ cellen (%)	≥ 2	1
2. Lymfoblasten op alle CD34+ cellen (%)	≤ 5	1
3. Ratio MFI lymfocyten over MFI myeloblasten op CD45	≤ 4 of ≥ 7.5	1
4. Ratio SSC granulocyten over SSC lymfocyten	≤ 6	1



Ogata-score

FC parameter	Cut-off	Score
1. Myeloblasten op alle CD45+ cellen (%)	≥ 2	1
2. Lymfoblasten op alle CD34+ cellen (%)	≤ 5	1
3. Ratio MFI lymfocyten over MFI myeloblasten op CD45	≤ 4 of ≥ 7.5	1
4. Ratio SSC granulocyten over SSC lymfocyten	≤ 6	1

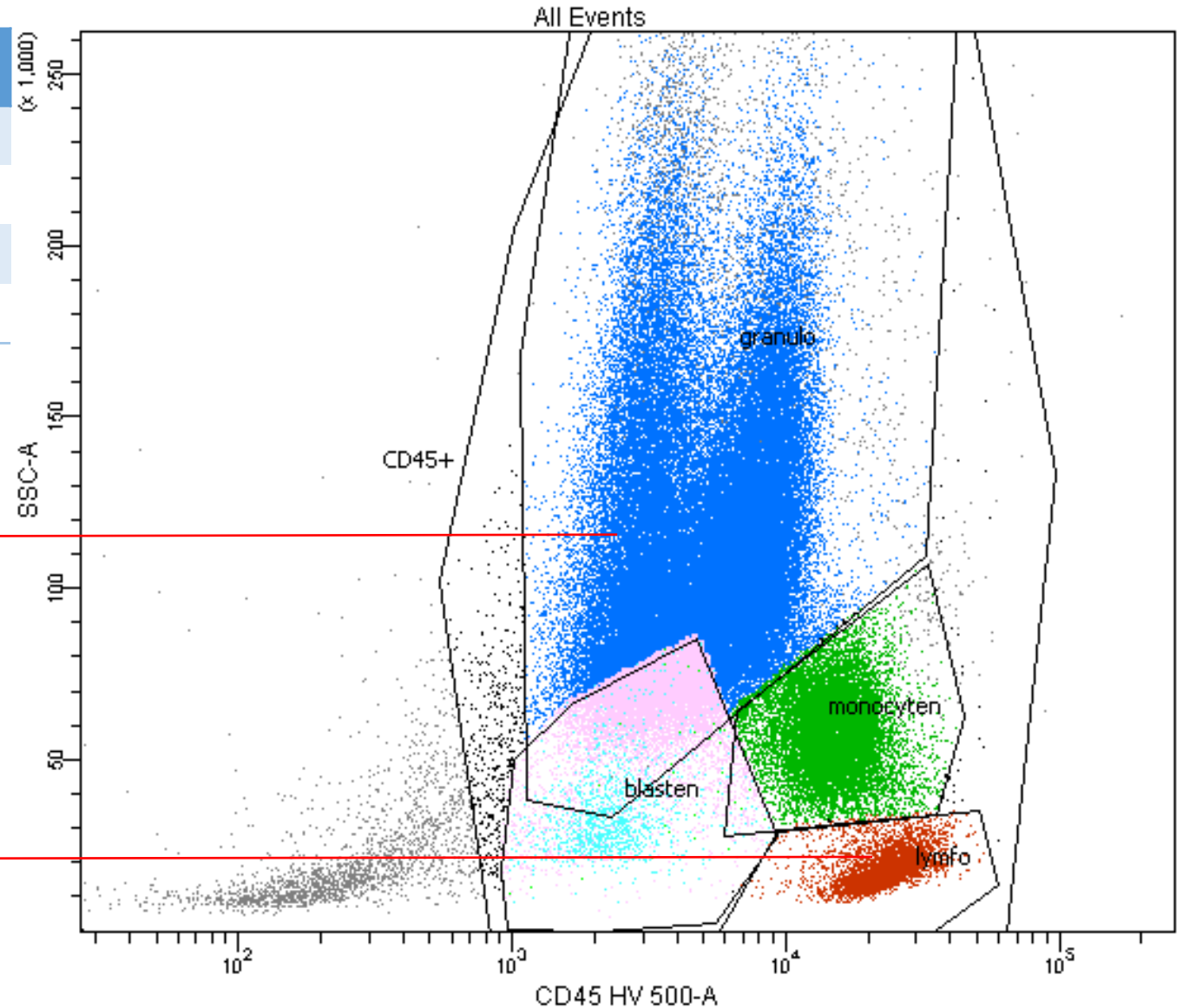


Ogata-score

FC parameter	Cut-off	Score
1. Myeloblasten op alle CD45+ cellen (%)	≥ 2	1
2. Lymfoblasten op alle CD34+ cellen (%)	≤ 5	1
3. Ratio MFI lymfocyten over MFI myeloblasten op CD45	≤ 4 of ≥ 7.5	1
4. Ratio SSC granulocyten over SSC lymfocyten	≤ 6	1

SSC granulocyten

SSC lymfocyten



3. Resultaten

3. Resultaten

Ogata-score							
	-	+					
	0	1	2	3	4	Positieve gevallen	Sensitiviteit
1. MDS (n=32)							
Totaal						20/32	63%
→ Laag-risico (n= 22)						12/22	55%
SLD	0	2	2	0	0	2/4	50%
MLD	5	1	4	3	0	7/13	54%
RS-SLD	0	0	1	0	0	1/1	100%
RS-MLD	1	0	0	0	0	0/1	0%
5q-	1	0	1	1	0	2/3	67%
Hoog-risico (n=10)						8/10	80%
EB-1	0	1	1	2	0	3/4	75%
EB-2	0	1	1	2	2	5/6	83%
2. AML-MDS (n=5)							
	0	1	3	0	1	4/5	80%
3. CMML (n=6)							
	0	5	0	1	0	1/6	17%

3. Resultaten

Laag-risico MDS

	Ogata-score					Positieve gevallen	Sensitiviteit
	-		+				
	0	1	2	3	4		
MDS met klassieke diagnostische merker*							
	4	2	5	2	0	7/13	54%
MDS zonder klassieke diagnostische merker							
	3	1	3	2	3	5/9	56%

**RS, chromosomale afwijkingen geassocieerd met MDS volgens de WHO-classificatie*

3. Resultaten

Laag-risico MDS

		Ogata-score					Positieve gevallen	Sensitiviteit
		- 0	+ 1	+ 2	3	4		
Morfologie +	Diagnose +	7	1	4	4	0	8/16	50%
Morfologie ±	Diagnose +	0	2	4	0	0	4/6	67%
Morfologie -	Diagnose +	0	0	0	0	0	0/0	/

3. Resultaten

	Ogata-score					Positieve gevallen	Sensitiviteit
	- 0	1	+ 2	3	4		
I. MDS (n=32)							
Totaal						20/32	63%
Laag-risico (n= 22)						12/22	55%
SLD	0	2	2	0	0	2/4	50%
MLD	5	1	4	3	0	7/13	54%
RS-SLD	0	0	1	0	0	1/1	100%
RS-MLD	1	0	0	0	0	0/1	0%
5q-	1	0	1	1	0	2/3	67%
Hoog-risico (n=10)						8/10	80%
EB-1	0	1	1	2	0	3/4	75%
EB-2	0	1	1	2	2	5/6	83%
2.AML-MDS (n=5)							
	0	1	3	0	1	4/5	80%
3. CMML (n=6)							
	0	5	0	1	0	1/6	17%

3. Resultaten

	Ogata-score					Positieve gevallen	Sensitiviteit
	- 0	1	+ 2	3	4		
I. MDS (n=32)							
Totaal						20/32	63%
Laag-risico (n= 22)						12/22	55%
SLD	0	2	2	0	0	2/4	50%
MLD	5	1	4	3	0	7/13	54%
RS-SLD	0	0	1	0	0	1/1	100%
RS-MLD	1	0	0	0	0	0/1	0%
5q-	1	0	1	1	0	2/3	67%
Hoog-risico (n=10)						8/10	80%
EB-1	0	1	1	2	0	3/4	75%
EB-2	0	1	1	2	2	5/6	83%
2.AML-MDS (n=5)							
	0	1	3	0	1	4/5	80%
3. CMML (n=6)							
	0	5	0	1	0	1/6	17%

3. Resultaten

	Ogata-score					Positieve gevallen	Sensitiviteit
	- 0	1	+ 2	3	4		
I. MDS (n=32)							
Totaal						20/32	63%
Laag-risico (n= 22)						12/22	55%
SLD	0	2	2	0	0	2/4	50%
MLD	5	1	4	3	0	7/13	54%
RS-SLD	0	0	1	0	0	1/1	100%
RS-MLD	1	0	0	0	0	0/1	0%
5q-	1	0	1	1	0	2/3	67%
Hoog-risico (n=10)						8/10	80%
EB-1	0	1	1	2	0	3/4	75%
EB-2	0	1	1	2	2	5/6	83%
2.AML-MDS (n=5)							
	0	1	3	0	1	4/5	80%
3. CMML (n=6)							
	0	5	0	1	0	1/6	17%

3. Resultaten

3. Resultaten

		Ogata-score					Positieve gevallen	Specificiteit
		- 0	1	+ 2	3	4		
CONTROLE (n=76)								
Totaal							6/76	92%
	Anemie bij chronische ziekte	3	2	0	0	0	0/5	100%
	Renale anemie	3	4	0	1	0	1/8	88%
	Leverpathologie	2	3	0	0	0	0/5	100%
	Ijzerdeficiëntie	2	1	1	0	0	1/4	75%
	Vitamine B ₁₂ /FZ deficiëntie	1	0	0	0	0	0/1	100%
	Iatrogene anemie	1	1	0	0	0	0/2	100%
	AIHA	1	0	0	0	0	0/1	100%
	ITP	12	2	0	0	0	0/14	100%
	Immuunpancytopenie	0	0	1	0	0	1/1	0%
	Reactieve cytopenie (toxisch/infecties)	0	4	2	0	0	2/6	67%
	Idiopathische cytopenie	14	6	1	0	0	1/21	95%
	Cytopenie door beenmerginvasie	2	6	0	0	0	0/8	100%

3. Resultaten

		Ogata-score					Positieve gevallen	Specificiteit
		- 0	1	+ 2	3	4		
Morfologie +	Diagnose -							
		1	2	2	0	0	2/5	60%
Morfologie ±	Diagnose -							
		5	8	0	0	0	0/13	100%
Morfologie -	Diagnose -							
		35	19	3	1	0	4/58	93%

4. Financiële impact

👉 Geen meerkost → Ogata-score obv. LST

C. Appraisal

- I. Kan de Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- II. Kan een extended Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- III. Kan een specifiek MDS panel voor flowcytometrie een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan? Wat is de meerkost?

1. Patiënten

- Retrospectief (FCS-files)
- 01/01/2016 – 31/12/2016
- BM-stalen
- n=119

	Aantal (M/V)	Gemiddelde leeftijd (range)	Transfusie- afhankelijk	Afwijkend karyotype
I. MDS (n=32)				
Laag-risico (n= 22)				
SLD	4 (4/0)	70 (65-79)	2 (50%)	3 (75%)
MLD	13 (9/4)	72 (46-88)	10 (77%)	5 (38%)
RS-SLD	1 (1/0)	67	1 (100%)	0
RS-MLD	1 (0/1)	78	1 (100%)	0
5q-	3 (1/2)	79 (73-83)	1 (33%)	3 (100%)
Hoog-risico (n=10)				
EB-1	4 (1/3)	71 (49-85)	2 (67%)	2 (50%)
EB-2	6 (3/3)	68 (57-78)	6 (100%)	2 (40%)
2.AML-MDS (n=5)				
	5 (2/3)	70 (33-83)	4 (80%)	3 (75%)
3. CMML (n=6)				
	6 (4/2)	75 (71-81)	3 (50%)	2 (33%)
4. CONTROLE (n=76)				
Anemie bij chronische ziekte	5 (4/1)	56 (40-72)		
Renale anemie	8 (6/2)	69 (47-86)		
Leverpathologie	5 (3/2)	65 (53-71)		
Ijzerdeficiëntie	4 (3/1)	82 (79-85)		
Vitamine B ₁₂ /FZ deficiëntie	1 (1/0)	48		
Iatrogene anemie	2 (1/1)	63 (62-63)		
AIHA	1 (0/1)	58		
ITP	14 (5/9)	55 (13-83)		
Immuunpancytopenie	1 (1/0)	34		
Reactieve cytopenie (toxisch/infecties)	6 (5/1)	70 (45-94)		
Idiopathische cytopenie	21 (15/6)	59 (20-87)		
Cytopenie door beenmerginvasie	8 (4/4)	70 (46-82)		

2. Methode

2. Methode

📖 Ogata *et al.* Haematologica, 2009

Ogata-score +

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

cut-off overschreden
 → Ogata-score
 +1 per extra parameter

	Ogata-score		Extended Ogata-score
Sensitiviteit	cohort 1: 44% cohort 2: 71%	↑	cohort 1: 72% cohort 2: 86%
Specificiteit	cohort 1: 98% cohort 2: 92%	≈	cohort 1: 98% cohort 2: 90%

2. Methode

GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

Ogata-score +

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocytten (lineage infidelity merker)

cut-off overschreden
→ Ogata-score max. +1
ONAFH. aantal extra parameters

	Ogata-score	Extended Ogata-score
Sensitiviteit		
1. Laag-risico MDS	54%	66%
2. Hoog-risico MDS		
EB-1	68%	97%
EB-2	84%	
3. MDS/MPN	72%	89%
Specificiteit		
	89%	≈ 87%

2. Methode

LST AZ Sint-Jan	
HV450	CD20
HV450	CD4
HV500	CD45
FITC	CD8
FITC	Lambda
PE	Kappa
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD5
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD3
APC-H7	CD38

→ Ogata-score

/4 punten

2. Methode

LST AZ Sint-Jan	
HV450	CD20
HV450	CD4
HV500	CD45
FITC	CD8
FITC	Lambda
PE	Kappa
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD5
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD3
APC-H7	CD38

- Ogata-score /4 punten
- Extended Ogata-score /5 punten
 - + CD56 ($\geq 10\%$) op mbl
 - + CD56 ($\geq 30\%$) op monocyten

3. Resultaten

3. Resultaten

	Ogata	Extended Ogata
I. MDS (n=32)		
Totaal	63%	78%
Laag-risico (n= 22)	55%	68%
SLD	50%	100%
MLD	54%	62%
RS-SLD	100%	100%
RS-MLD	0%	0%
5q-	67%	67%
Hoog-risico (n=10)	80%	100%
EB-1	75%	100%
EB-2	83%	100%
2.AML-MDS (n=5)		
	80%	100%
3. CMML (n=6)		
	17%	100%
4. CONTROLE (n=76)		
	92%	54%

3. Resultaten

	Ogata	Extended Ogata
I. MDS (n=32)		
Totaal	63%	78%
Laag-risico (n= 22)	55%	68%
SLD	50%	100%
MLD	54%	62%
RS-SLD	100%	100%
RS-MLD	0%	0%
5q-	67%	67%
Hoog-risico (n=10)	80%	100%
EB-1	75%	100%
EB-2	83%	100%
2.AML-MDS (n=5)		
	80%	100%
3. CMML (n=6)		
	17%	100%
4. CONTROLE (n=76)		
	92%	54%

Sensitiviteit ↑

3. Resultaten

	Ogata	Extended Ogata
I. MDS (n=32)		
Totaal	63%	78%
Laag-risico (n= 22)	55%	68%
SLD	50%	100%
MLD	54%	62%
RS-SLD	100%	100%
RS-MLD	0%	0%
5q-	67%	67%
Hoog-risico (n=10)	80%	100%
EB-1	75%	100%
EB-2	83%	100%
2.AML-MDS (n=5)		
	80%	100%
3. CMML (n=6)		
	17%	100%
4. CONTROLE (n=76)		
	92%	54%

Sensitiviteit ↑

Specificiteit ↓↓

2. Methode

LST AZ Sint-Jan	
HV450	CD20
HV450	CD4
HV500	CD45
FITC	CD8
FITC	Lambda
PE	Kappa
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD5
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD3
APC-H7	CD38

→ Aspecifieke reactie op monocyten en myeloblasten

4. Financiële impact

🔗 Geen meerkost → extended Ogata-score obv. LST

C. Appraisal

- I. Kan de Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- II. Kan een extended Ogata-score een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan, zonder meerkost?
- III. Kan een specifiek MDS panel voor flowcytometrie een meerwaarde betekenen in de routinediagnostiek van MDS in AZ Sint-Jan? Wat is de meerkost?

1. Patiënten

👤 Prospectief

👤 BM-stalen

👤 n=8

- Diagnose MDS (n=4)
- Diagnose géén MDS (n=4)

2. Methode

Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocytten (lineage infidelity merker)

2. Methode

Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infedility merker)

GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infedility merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infedility merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocyten (lineage infedility merker)

Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

Table 1. Recommended minimal requirements to assess dysplasia by flow cytometry

<i>Bone marrow subset</i>	<i>Recommended analyses</i>	<i>Aberrancy</i>
Immature myeloid and monocytic progenitors	Percentage of cells in nucleated cell fraction ^a Expression of CD45 Expression of CD34 Expression of CD117 Expression of HLA-DR Expression of CD13 and CD33 Asynchronous expression of CD11b, CD15 Expression of CD5, CD7, CD19, CD56 ^b	Increased percentage Lack of/decreased/increased Lack of/decreased/increased Homogenous under/overexpression Lack of/increased expression Lack of/decreased/increased Presence of mature markers Presence of lineage infidelity markers
Maturing neutrophils	Percentage of cells as ratio to lymphocytes SSC as ratio vs SSC of lymphocytes Relationship of CD13 and CD11b Relationship of CD13 and CD16 Relationship of CD15 and CD10	Decreased Decreased Altered pattern ^c Altered pattern ^c Altered pattern ^c ; for example, lack of CD10 on mature neutrophils
Monocytes	Percentage of cells Distribution of maturation stages Relationship of HLA-DR and CD11b Relationship of CD36 and CD14 Expression of CD13 and CD33 Expression of CD56 ^b	Decreased/increased Shift towards immature Altered pattern ^c Altered pattern ^c (Homogenous) under/overexpression Presence of lineage infidelity marker
Progenitor B cells	Enumeration as fraction of total CD34+ based on CD45/CD34/SSC in combination with CD10 or CD19	Decreased or absent
Erythroid compartment ^d	Percentage of nucleated erythroid cells Relationship CD71 and CD235a Expression of CD71 Expression of CD36 Percentage of CD117-positive precursors	Increased Altered pattern ^c Decreased Decreased Increased

^aDiscrepancies in counts between several definitions indicate aberrancies. ^bTo be used with caution, as CD56 can be upregulated upon activation, be aware of normal cut-off values (also in stressed marrow). ^cAltered patterns can include altered distribution of maturation stages and/or altered expression levels of indicated antigens. ^dUnder evaluation. Examples of several flow cytometric aberrancies in myelodysplastic syndrome can be found on the European LeukemiaNet website: www.leukemia-net.org.

2. Methode

Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocyten (lineage infidelity merker)

Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

Xu *et al.* Br J Haematol., 2010

- CD11b/CD15/CD56 op mbl

2. Methode

📖 Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

📖 GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocytten (lineage infidelity merker)

📖 Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

📖 Xu *et al.* Br J Haematol., 2010

- CD11b/CD15/CD56 op mbl

Fluorochroom	Antilichaam
HV450	
HV500	CD45
FITC	
PE	
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	
APC-H7	

2. Methode

📖 Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

📖 GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocytten (lineage infidelity merker)

📖 Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

📖 Xu *et al.* Br J Haematol., 2010

- CD11b/CD15/CD56 op mbl

Fluorochroom	Antilichaam
HV450	CD7*
HV500	CD45
FITC	CD15
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD11b
APC-H7	

2. Methode

📌 Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl

(ma
(ma
(line

Fluorochroom	Antilichaam
HV500	CD45
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD7

📌 GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocyt (lineage infidelity merker)

📌 Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

📌 Xu *et al.* Br J Haematol., 2010

- CD11b/CD15/CD56 op mbl

Fluorochroom	Antilichaam
HV450	CD7*
HV500	CD45
FITC	CD15
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD11b
APC-H7	

2. Methode

📌 Ogata *et al.* Haematologica, 2009

- CD11b ($\geq 10\%$) op mbl (mature merker)
- CD15 ($\geq 20\%$) op mbl (mature merker)
- CD56 ($\geq 10\%$) op mbl (lineage infidelity merker)

📌 GFM en GEIL groep – Bardet *et al.* Haematologica, 2015

- ~~CD5~~ ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD7 ($\geq 30\%$) op mbl (lineage infidelity merker)
- CD56 ($\geq 30\%$) op monocytten (lineage infidelity merker)

📌 Consensus ELN – Westers *et al.* Leukemia, 2012

- Minimale merkers voor bepalen van dysplasie met FC

📌 Xu *et al.* Br J Haematol., 2010

- CD11b/CD15/CD56 op mbl

Fluorochroom	Antilichaam
HV450	CD7*
HV500	CD45
FITC	CD15
PE	CD56
PerCP-Cy5.5	CD34
PE-Cy7	CD19
APC	CD11b
APC-H7	CD10

- Ogata *et al.*:
PB ~~bijm~~enging
 - BM: CD10- granulocyten
 - PB: CD10+ granulocyten
- GFM en GEIL:
 - CD10- mbl
 - CD10+ lbl

3. Resultaten

3. Resultaten

Nieuw MDS panel						
		CD7 myeloblasten ≥30%	CD11b myeloblasten ≥10%	CD15 myeloblasten ≥20%	CD56 myeloblasten ≥10%	CD56 monocyten ≥30%
Diagnose MDS	Staal 1	0	0	1	0	1
	Staal 2	0	0	0	0	0
	Staal 3	0	0	0	0	0
	Staal 4	0	0	0	0	0
Diagnose GEEN MDS	Staal 1	0	0	0	1	1
	Staal 2	0	1	1	1	0
	Staal 3	0	0	0	0	0
	Staal 4	0	0	0	0	0

?

3. Resultaten

Nieuw MDS panel						
		CD7 myeloblasten ≥30%	CD11b myeloblasten ≥10%	CD15 myeloblasten ≥20%	CD56 myeloblasten ≥10%	CD56 monocyten ≥30%
Diagnose MDS	Staal 1	0	0	1	0	1
	Staal 2	0	0	0	0	0
	Staal 3	0	0	0	0	0
	Staal 4	0	0	0	0	0
Diagnose GEEN MDS	Staal 1	0	0	0	1	1
	Staal 2	0	1	1	1	0
	Staal 3	0	0	0	0	0
	Staal 4	0	0	0	0	0

?

4. Financiële impact

LST (12 merkers)

- 5x **B200** (555693 – 555704) percentage T/B/NK cellen (max. 5)
- 1x **B500** (555730 – 555741) ID receptor of Ag van hematopoëtische cellen, 1^{ste} Ag (max. 1)
- 6x **B400** (556474 – 556485) ID receptor of Ag van hematopoëtische cellen, de volgende Ag'en (max. 12)

→ **RIZIV: €120,39**

+

Nieuwe MDS buis (8 merkers)

- Extra kost : Ab's + MLT-arbeidstijd → €36,09 + ...
- Extra vergoeding : 6x **B400** → **RIZIV: €74,08**
(556474 – 556485) ID receptor of Ag van hematopoëtische cellen, de volgende Ag'en (max. 12)

- A. Clinical/Diagnostic scenario
- B. Questions
- C. Appraisal
- D. Discussie**
- E. To do/Actions

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

1. Ogata-score

- Eenvoudige analyse & interpretatie
- Geen meerkost (LST)

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

1. Ogata-score

- Eenvoudige analyse & interpretatie
- Geen meerkost (LST)
- Sensitiviteit

1) MDS : 63%

- *Laag-risico* : 55% ≈

- *EB-1/2* : 80% ≈

2) AML-MDS : 80%

3) CMML : 17% <<

- Specificiteit : 92% ≈

Literatuur

44-71%

68-84%

72%

89-98%

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

1. Ogata-score

- Eenvoudige analyse & interpretatie
- Geen meerkost (LST)
- Sensitiviteit

1) MDS : 63%
- *Laag-risico* : 55% ≈
- *EB-1/2* : 80% ≈

2) AML-MDS : 80%

3) CMML : 17% <<

- Specificiteit : 92% ≈

Literatuur

44-71%

68-84%

72%

89-98%



FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

2. Extended Ogata-score (+CD56 mbl & monocyten)

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

2. Extended Ogata-score (+CD56 mbl & monocyten)

- Eenvoudige analyse & interpretatie
- Geen meerkost (LST)

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

2. Extended Ogata-score (+CD56 mbl & monocyten)

- Eenvoudige analyse & interpretatie
- Geen meerkost (LST)
- Sensitiviteit ↑
- Specificiteit ↓↓ ↔ Literatuur

LST: kappa & CD56 gekoppeld aan PE → aspecifieke reactie op monocyten en myeloblasten

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

2. Extended Ogata-score (+CD56 mbl & monocytten)

- Eenvoudige analyse & interpretatie
 - Geen meerkost (LST)
 - Sensitiviteit ↑
 - Specificiteit ↓↓
- ↔ Literatuur

LST: kappa & CD56 gekoppeld aan PE → aspecifieke reactie op monocytten en myeloblasten

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

3. Nieuw MDS panel (CD7/CD11b/CD15/CD56 op mbl – CD56 op monocyten)

- Extra werktijd
- Eenvoudige interpretatie
- Meerkost aan RIZIV
- Performantiekarakteristieken?

FC scores bij MDS: meerwaarde zonder meerkost?

3. Nieuw MDS panel (CD7/CD11b/CD15/CD56 op mbl – CD56 op monocyten)

- Extra werktijd
- Eenvoudige interpretatie
- Meerkost aan RIZIV
- Performantiekarakteristieken?



- A. Clinical/Diagnostic scenario
- B. Questions
- C. Appraisal
- D. Discussie
- E. To do/Actions**

To do/Actions

- 🔗 Ogata-score ✓ : testcode LIS → implementatie in routinediagnostiek
- 🔗 Nieuw MDS panel ? : verder onderzoek, meer patiëntenstalen includeren



Table 15. PB and BM findings and cytogenetics of MDS

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

3. Resultaten

		LST		Nieuw MDS panel	
		CD56 myeloblasten ≥10%	CD56 monocyten ≥30%	CD56 myeloblasten ≥10%	CD56 monocyten ≥30%
Diagnose MDS	Staal 1			0	
	Staal 2			0	0
	Staal 3			0	0
	Staal 4			0	0
Diagnose GEEN MDS	Staal 1				
	Staal 2				0
	Staal 3			0	0
	Staal 4			0	0

?